

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 門 田 景 介  
横浜市立大学大学院医学研究科 医 科 学 専 攻

### 審 査 員

主 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	松 本 直 通
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	平 野 史 樹
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	岳 野 光 洋

## 博士の学位論文審査結果の要旨

Analysis of gender differences in genetic risk: association of TNFAIP3 polymorphism with male childhood-onset systemic lupus erythematosus in the Japanese population

小児期発症の SLE における疾患感受性遺伝子についての検討  
(日本人における小児期発症 SLE と *TNFAIP3* との関連)

### 学位論文の要旨

ゲノムワイド関連解析によって同定された SLE 感受性遺伝子の中で、小児期発症の SLE に関連している遺伝子を検討することを目的とした。今回特に 7 つの遺伝子の SNP に着目して研究を進め、*STAT4*、*SPP1*、*TNFAIP3* で小児期発症 SLE との有意な関連を認めた。また 7 つの SNPs におけるリスクアレル数の累計では、SLE 患者群のほうがコントロール群くらべて有意にリスクアレル数が多かったが、SLE 患者の中で男女差は認めなかった。

要旨説明に続いて、以下のような質疑応答がなされた。

### 岳野副査のコメント及び質疑応答の概要

1. SLE のモデルマウスである MRL/lpr マウスでは、オステオポンチンの血中濃度が高い値で認められるが、遺伝子関連の研究としてオステオポンチン遺伝子のノックアウトマウスを使った研究など、モデルマウスを用いた研究も検討した方がよいとの意見があった。
2. 発症の閾値理論の観点から、この研究の中でさらに年齢を分けて検討は行ったのか？

申請者応答：年齢を初経の始まる 9 歳で分けて検討したが、有意な結果が得られなかった。

3. *HLA-DRB1*\*15:01 は SLE と同じ遺伝子でも、ナルコレプシーや Buerger 病などその他の疾患とも感受性を認めているが、SLE の患者の中で特別ナルコレプシーが多いということがないのは何故か？

申請者応答：*HLA-DRB1* のタイプが SLE やその他の疾患の発症にどのように作用しているかがわかっていないことや、その他の感受性遺伝子との相互作用があった上で、1 つの疾患の症状を発症していると考え、複数の疾患が重複しやすいとはいえないと考える。

### 平原副査のコメント及び質疑応答の概要

1. 男女差が出ているのは、一つは女性ホルモンの影響を考えるが、その他の

要因として疾患感受性遺伝子の SNP でも疾患群で男女差を認めていることが影響しているのか、また妊娠した時に、疾患感受性遺伝子がどのような影響を及ぼす可能性があるのか？

申請者応答：妊娠時に症状が改善する群と悪化する群とに分けて検討した研究はまだ報告がないことや、あくまでも推論としてだが妊娠時の免疫寛容などの環境因子の変化が、ある遺伝子の組み合わせでは症状の改善に、他の組み合わせでは症状が悪化する要因として働く可能性があるのではないかと考える。

2. 今後、疾患感受性遺伝子のタイプによって妊娠時の症状の変化が推測できるようになってくる可能性があるのか？

申請者応答：今のところ妊娠経過で重要になってくる症状として抗リン脂質抗体症候群があげられ、こちらの疾患感受性遺伝子は報告されている。しかし、今のところ疾患感受性遺伝子で妊娠経過の SLE の臨床症状を検討した論文はなく、現時点で推測することは難しい。

#### 主査によるコメント及び質疑応答

1. SLE の感受性遺伝子の中で一番 odds 比が高いものはどのくらいなのか？

申請者応答；高いもので odds 比は 2 ぐらいである

2. 小児期発症の SLE は症例が少ないが、この研究を進めていく上ではどのくらいの症例数が必要だと考えているか？

申請者応答；その他の成人も含めた研究の報告を鑑みると、だいたい 1000 例ほどが必要となると考えるが、環境因子の影響を考えると、同じ民族内でも食べ物や気候、地域での感染症などの影響も受けてしまうので、やはり現実的には同じ条件で小児期発症 SLE の 1000 例を集めることは難しいと思われる。

3. 論文投稿の際の査読で、replication の必要性に関しては、何かコメントはなかったか？

申請者応答：症例数が少ないという指摘はあったが、小児期発症の症例数を確保することが難しいことを踏まえて、小児の SLE の発症には成人に比べてより遺伝要因の影響を受けやすいという主張がある程度認めてもらえたため、論文の accept に至ったのではないかと考える。

4. ゲノムワイド関連解析 GWAS で得られたレアアレルで多因子疾患の評価を行っていくのは難しい課題と思うが、SLE になりにくいアレルに関して検討をしていくことや、replicate の研究を行えるように検討してほしい。

5. 今後の展開についてはどう考えているか？

申請者応答：1 つの疾患感受性遺伝子でも臨床症状の発現や重症化のリスク、治療効果の検討など状況の絞り込みを行うことで、より関連の強い情報が得られる可能性があること、個々の遺伝子多型における機能解析を 1

つずつ進めていった上で、他の感受性遺伝子との相互作用などの解析を進めていくことが今後は必要だと考える。

本学位論文研究は、SLE 感受性遺伝子の研究では初めて日本人集団の小児期発症例を対象として行われている。小児期発症 SLE は症例数が限られている中で、*STAT4*や *TNFAIP3*の SLE 発症との関連が再現されている。小児期発症例では閾値理論の考え方から、発症にはより遺伝要因の影響を受けていると考えられ、成人期発症では認められない疾患感受性が確認される可能性がある。今回の研究では日本人集団では報告のない *SPP1*と SLE 発症との関連が認められていることや、SLE における腎障害の発症と *SPP1*との関連があることを初めて報告している。また、男児 SLE の発症に *TNFAIP3*がより関連している可能性があるという報告は初めてである。小児期発症例 SLE 研究に新たな視点を提供しており、医学博士の学位に値すると判定された。